

PRODUCTION OF NOVEL AMINOCYCLITOL

(Publication No.)

Patent number:

JP1156945

→ JP-A-1-156945

Publication date:

1989-06-20

Inventor:

HORII SATOSHI; others: 01

Applicant:

TAKEDA CHEM IND LTD

Classification:

- International:

C07C91/14; C07C89/00

- european:

Application number:

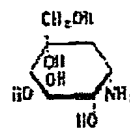
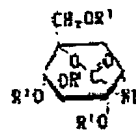
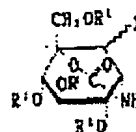
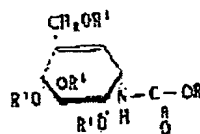
JP19880293104 19881118

Priority number(s):

Abstract of JP1156945

PURPOSE: To readily obtain a valiolumine having inhibitory action on alpha-glucosidase, by using a novel aminocyclitol as a starting raw material, dehalogenating to give a compound, hydrolyzing the compound and optionally eliminating the protecting group.

CONSTITUTION: A compound shown by formula I [R is alkyl, aryl or aralkyl which may be replaced with 1-3 of halogen, 1-4C alkyl and alkoxy; OR<1> is (protected) OH] is reacted with a halogenating agent to give an aminocyclitol shown by formula II (X is halogen) including a novel compound (novel compound when OR<1> is OH; X is H or halogen), which is then dehalogenated to give a compound shown by formula III. This compound as a raw material is hydrolyzed and optionally the protecting group is removed to give the aimed compound (=L(1S)-[1 (OH), 2,4,5/1,3]-5-amino-1-hydroxymethyl-1,2,3,4-cyclohexanetetrol} shown by formula IV.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平3-16334

⑬ Int. Cl. ⁵

C 07 C 215/44
213/00

識別記号

庁内整理番号

7457-4H
7457-4H

⑭ 公告 平成3年(1991)3月5日

発明の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規アミノシクリトールの製造法

⑯ 特 願 昭63-293104

⑰ 公 開 平1-156945

⑱ 出 願 昭56(1981)4月28日

⑲ 平1(1989)6月20日

⑳ 特 願 昭56-64370の分割

㉑ 発 明 者 堀 井 聡
㉒ 発 明 者 深 瀬 決
㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社
㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘
審 査 官 脇 村 善 一

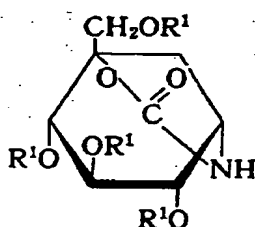
大阪府堺市三原台3丁32番1号
大阪府大阪市都島区高倉町3丁目8番8号
大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

1

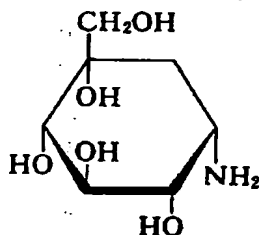
2

㉕ 特許請求の範囲

1 一般式

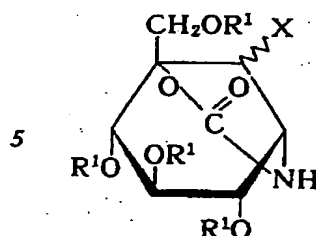


(式中、OR'は保護されていてもよい水酸基を示す)で表わされる化合物を加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする、式

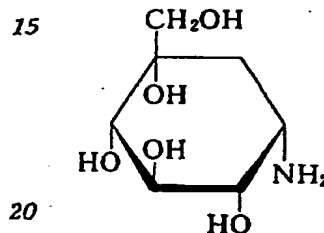


で表わされる化合物の製造法

2 一般式



(式中、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を脱ハロゲン化反応および加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする、式

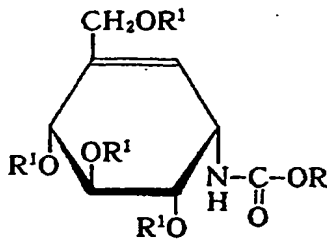


で表わされる化合物の製造法。

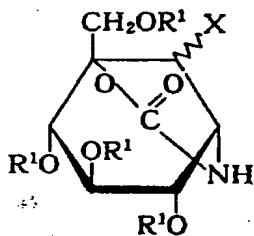
3 一般式

3

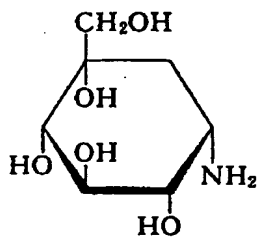
4



(式中、Rはアルキル、アリールまたはアラルキル基を示し、これらの基はハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ニトロ、p-メトキシフェニルアゾ、p-フェニルアゾまたはフェニルで1～3個置換されていてもよく、OR¹は保護されていてもよい水酸基を示す)で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させて、一般式



(式中、OR¹は前記と同意義を、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物に導き、脱ハロゲン化反応および加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする、式

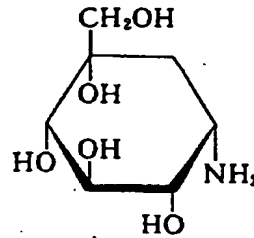


で表わされる化合物の製造法。

発明の詳細な説明

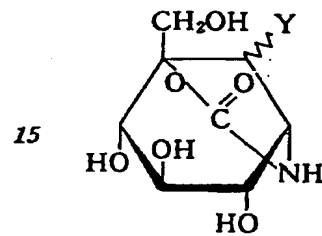
本発明は、α-グルコシダーゼ阻害作用を有する式

5



〔I〕

で表わされる化合物の中間原料である新規アミノシクリトール、即ち一般式

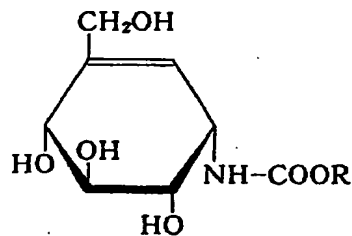


〔II〕

(式中、Yは水素原子またはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を経由してパリエナミンより化合物〔I〕を製造する方法に関する。

本発明者等は、パリエナミンのN-置換体即ち一般式

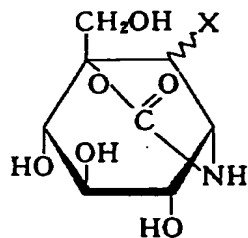
25



〔III〕

(式中、Rはアルキル、アリールまたはアラルキル基を示し、これらの基はハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ニトロ、p-メトキシフェニルアゾ、p-フェニルアゾまたはフェニルで1～3個置換されていてもよい。)で表わされる化合物が意外にもハロゲン化剤と反応して、二重結合の一方にハロゲンが付加し他方に分子内環状カルバメート結合(—NH—CO—O—)が形成した二環式化合物、即ち一般式

5



〔Ⅱa〕

(式中、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物が生成し、これを脱ハロゲン化および加水分解することにより、収率良く化合物〔Ⅰ〕(以下バリオールアミンと称することもある)が得られることを知見し、さらに種々検討を重ねた結果本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- (1) 後記の一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物を加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする化合物〔Ⅰ〕の製造法、
- (2) 一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物を脱ハロゲン化反応および加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする化合物〔Ⅰ〕の製造法、
- (3) 一般式〔Ⅲ〕で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させて一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物に導き、脱ハロゲン化反応および加水分解反応に付し、要すれば保護基を除去することを特徴とする化合物〔Ⅰ〕の製造法に関する。

前記一般式〔Ⅱ_a〕、〔Ⅱ_b〕、〔Ⅲ〕において、Yは水素原子または例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、Xは例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、Rは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ビニル、シクロヘキセニル、シクロプロピルメチル、1-シクロヘキシルエチル、シクロブチル、1-メチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル、イソボルニル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリブromoエチル、2, 2, 2-トリクロロ-*tert*-ブチル等の炭素数1~10の直鎖状、分枝状または環状の飽和または不飽和アルキル基、例えば、フェニル、ナフチル等のアリール

6

基、例えばベンジル、フェネチル、 α -ナフチルメチル、9-アントリルメチル等のアラルキル基を示す。これらのアルキル基、アリール基、アラルキル基は例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル等の炭素数1~4の低級アルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等の炭素数1~4の低級アルコキシ基、ニトロ、*p*-メトキシフェニルアゾ、*p*-フェニルアゾ、フェニル等で1~3個置換されていてもよい。

原料化合物〔Ⅲ〕はバリエナミンに例えば、一般式RO-CO-Zで表わされるカルボニル化剤を反応させることにより得られる。このカルボニル化剤において、Zはハロゲン原子、例えば塩素、臭素などを示すか、またはN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド、2-ヒドロキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル、N-オキシピペリジン、3-オキシピリジン、*p*-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、ペンタクロロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、イミダゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリジン、4, 6-ジメチルアミノピリジンなど該カルボン酸との活性化合物の残基を示す。またZはジ-*tert*-ブチルジカルボネート、ジエチルカルボネート、ジフェニルカルボネートなどの場合のように炭酸エステルの残基であつてもよい。

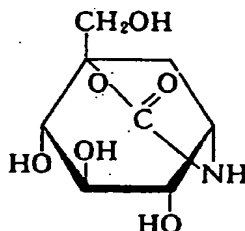
バリエナミンのアミノ基と上記のカルボニル化剤との反応は、水あるいは他の適宜の溶媒、例えばアセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどの有機溶媒の単独または混合溶媒あるいは水との混合液中で行なうことができる。この反応は、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、酸化マグネシウムなどの無機塩基、たとえばトリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの三級アミンなどの有機塩

基の存在下に反応液のpHは7~12の範囲で行なうのが望ましい。反応温度は通常-10°~60℃程度で行なわれ反応時間は通常30分ないし24時間である。一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物は一般式〔Ⅲ〕で表わされる化合物にハロゲン化剤を反応させることによって得ることができる。

このようなハロゲン化剤としては塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、次亜塩素酸、次亜臭素酸、次亜ヨウ素酸などの次亜ハロゲン酸類、および次亜ハロゲン酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、銅（第一および第二）などの金属塩類、次亜ハロゲン酸のメチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステル、2, 4, 6-トリプロモフェニルエステルなどの次亜ハロゲン酸エステル類、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミドなどのN-ハロゲンスクシンイミド類、四塩化チタン、臭化第二銅、臭化カリウムなどのハロゲン化金属類、N, N-ジプロモベンゼンスルホンアミド、N-クロロアセトアミド、N-プロモアセトアミド、トリクロロイソシアヌル酸、N-クロロウレア、N, N-ジクロロカルバミン酸メチル、N-クロロカルバミン酸エチル、ヨードベンゼンジクロリド、プロモトリニトロメタンなどが用いられる。これらの試薬は酸素、過酸化水素などの酸化剤、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などの酸類、酢酸銀、n-酪酸銀、安息香酸銀、酢酸タリウムなどの有機カルボン酸の重金属塩類、酸化銀、酸化水銀などの重金属の酸化物類、炭酸銀、炭酸カルシウムなどの金属の炭酸塩類、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウム、塩化リチウムなどのハロゲン化アルカリ金属類、ピリジンなどの塩基類などと同時に用いてもよい。

反応は通常、水、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコールなどの低級アルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、酢酸、などの溶媒の単独または混合溶媒中に行なわれ

る。反応温度は特に限定されないが、通常0~70℃で行なわれ、ハロゲン化剤の種類によつては-80℃程度にまで冷却して行なつてもよいし、また溶媒の還流温度にまで加熱して行なつてもよい。一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物は脱ハロゲン化反応、例えば還元的脱ハロゲン化反応によつて式

〔Ⅱ_b〕

で表わされる化合物に導くことができる。

還元的脱ハロゲン化剤としては、各種の水素化金属錯体還元剤、とりわけ水素化ホウ素錯体還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが有利に用いられる。

反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メチルセロソルブ、ジメチルセロソルブ、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのグライム類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはこれらの混合溶媒、またはこれらの極性溶媒と酢酸エチル、ベンゼンなどの非極性溶媒との混合物を用いることができる。

反応条件は還元剤の種類によつて差異があるが反応温度は通常室温で、場合によつては氷冷下に、また場合によつては溶媒の還流温度にまで加熱して行なわれる。反応時間も反応温度により、また還元剤の種類によつて異なるが、通常数分ないし24時間程度反応させることによつて目的を達することができる。

還元的脱ハロゲン化の方法としては、接触還元の方法を用いることもできる。すなわち、一般式〔Ⅱ_a〕で表わされる化合物を適当な溶媒中で接触還元用触媒の存在下に水素気流中で振盪または

攪拌することによつて行なわれる。接触還元用触媒としては、例えば、パラジウムカーボン、パラジウム黒、ラネーニツケル、白金黒、二酸化白金などが用いられる。反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたは、これらの混合溶媒などが用いられる。反応は通常、常温、常圧で行なわれるが、加圧下に行なつてもよく、また加温してもよい。反応時間は通常 2~18 時間程度である。

また有機スズ水素化物を用いて還元的脱ハロゲン化反応を行なつてもよい。すなわち、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールモノエチルエーテルなどの有機溶媒に溶解または懸濁させ $(n - C_4H_9)_2SnH$, $(n - C_4H_9)_2SnH_2$, $(n - C_6H_7)_2SnH$, $(C_2H_5)_2SnH$, $(C_6H_5)_2SnH$, $(C_6H_5)_2SnH_2$ などの有機スズ水素化物およびラジカル反応のイニシエーター（例えば、 α , α -アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ化合物、過酸化ベンゾイルなどの過酸化物、その他トリフェニルホウ酸など）好ましくは α , α -アゾビスイソブチロニトリルを加えて反応させることによつて目的を達することができる。

その外、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウムなどの水素化アルミニウム金属錯体を用いて還元的脱ハロゲン化反応を行なう方法。液体アンモニア中、ナトリウムまたはリチウムとの反応による方法。亜鉛と塩酸あるいは酢酸で還元的脱ハロゲン化する方法、電解還元反応によつて脱ハロゲン化する方法なども用いることができる。

このようにして得られた式〔II_a〕で表わされる化合物を加水分解することによつて目的とする化合物〔I〕即ちバリオールアミンを得ることができる。一般式〔II_a〕で表わされる化合物の環状カルバメート結合（-O-CO-NH-）の加水分解反応は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシドなどのアルカリの存在下で、あるいは塩酸、硫酸などの酸の存在下で、通常、水溶液中で、あるいは適

当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの有機溶媒、あるいは水との混合液中で行なわれる。反応温度は通常、室温ないし溶媒の還流温度であり、反応時間は反応温度によつても異なるが、通常 5~24 時間程度である。

なお、一般式〔II_a〕で表わされる化合物よりバリオールアミンに導く工程において、一般式〔II_a〕で表わされる化合物の環状カルバメート（cyclic carbamate）結合（-O-CO-NH-）を加水分解して後に、ハロゲン原子の還元的脱ハロゲン化反応に付してもよいし、また加水分解反応と還元的脱ハロゲン化反応を同時に行なつてもよい。

またバリエナミンにハロゲン化剤を反応させて後、カルボニル化試薬を反応させることによつて、またハロゲン化反応と同時にカルボニル化試薬を反応させることによつて、バリエナミンを式〔II_a〕で表わされる化合物に導いてもよい。また式〔III〕で表わされる化合物よりバリオールアミンに導く一連の工程において、式〔II_a〕、式〔II_b〕で表わされる合成中間化合物を、それぞれ純粋な状態に一旦単離することは必ずしも必要ではなく、反応液をそのまま、または部分的に精製して次の工程の反応に用いてもよい。

一般式〔II_a〕、〔II_b〕、〔III〕で示される化合物の水酸基は糖の化学で水酸基の保護基として一般に用いられている保護基、例えば、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ピバロイル、ベンゾイル、*p*-ニトロベンゾイル、*p*-フェニルアゾベンゾイル、*p*-フェニルベンゾイル、エトキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリプロモエトキシカルボニル、*p*-ニトロフェノキシカルボニル、3-ベンゾイルプロピオニル、ベンゾイルホルミル、ベンジルチオカルボニル、フェニルカルバモイルなどのアシル型保護基、メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ベンジルスルホニル、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルなどのスルホニル型保護基、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル基、

メチル、エチル、tert-ブチル、エトキシエチル、アリル、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、トリメチルシリル、ジメチルエチルシリル、2, 3-ジフェニル-2-シクロプロピル-1-イル、フェニル、ベンジル、p-メトキシベンジンなどのエーテル型保護基、メチレン、エチリデン、イソプロピリデン、メトキシメチレン、エトキシメチレン、メトキシエチリデン、ジメトキシメチレン、シクロプロピリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、ベンジリデン、テトラヒドロピラニル、メトキシテトラヒドロピラニルなどのアセタールまたはケタール型保護基などで保護されていてもよい。このような保護基の導入は、例えば、反応溶媒に対する溶解性を高めるなどの目的のために有利な場合がある。これらの保護基は反応後、それぞれの保護基の脱離に適した公知の方法で保護基を除去すればよい。

このようにして得られる、式〔I〕で表わされる化合物、即ちバリオールアミンや、一般式〔II〕で表わされる化合物などは自体公知の手段、例えば、濾過、遠心分離、濃縮、減圧濃縮、乾燥、凍結乾燥、吸着、脱着、各種溶媒に対する溶解度の差を利用する方法（例えば、溶媒抽出、転溶、沈澱、結晶化、再結晶化など）、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換樹脂、活性炭、ハイポーラスポリマー、セフアデックス、セフアデックスイオン交換体、セルローズ、イオン交換セルローズ、シリカゲル、アルミナなどを用いるクロマトグラフィー）などにより単離、精製できる。

バリオールアミンは人間および人間以外の動物の炭水化物の代謝を抑制するために、例えば血糖上昇抑制作用を有しており、過血糖症状および過血糖に起因する種々の疾患、例えば、肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症（動脈硬化症）、糖尿病、前糖尿病、口腔微生物による糖代謝に帰因する疾病、例えば虫歯の予防に有利な化合物である。またバリオールアミンを添加して製造した食品は、代謝異常の患者食として、および代謝異常予防食として健康な人にも適している。また、低脂肪の良質の食用獣肉を得るための家畜類の飼料添加剤としても有用である。したがってバリオールアミ

ンは医薬品および食品添加物、動物用飼料添加物として有用である。バリオールアミンは経口または非経口的に、好ましくは経口的に投与する。

バリオールアミンは毒性もほとんどなく（ラットLD₅₀500mg/kg以上）、遊離塩基または水和物として用いることができ、通常の方法により薬学的に許容できる酸との任意の無毒性の酸付加塩として用いることもできる。このような酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、りんご酸、くえん酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸などの有機酸等が用いられる。バリオールアミンは単独または無毒性担体と混合して用いる。例えばコーヒー、清涼飲料水、果汁、ビール、牛乳、ジャム、生あん等の液状或いは固状の食品、調味料、或いは種々の主食並びに副食等と共に用いてもよく、直接あるいは食品添加剤の形で用いることができ、あるいは食前または食後に服用することができる。さらには低脂肪の良質の食用獣肉を得るための家畜類の飼料添加剤等とすることもできる。

バリオールアミンは、例えば、水、エタノール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール等の液状担体、澱粉、セルロース、ポリアミド粉末等の固型担体等の無毒性担体で希釈して、アンプル剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、シロップ剤等に常法にしたがって調製し、上記種々の用途に供することができる。また、甘味剤、保存剤、分散剤、着色剤も共用することができる。

具体的には、例えば、バリオールアミン約20～500mgを含有する製剤を毎食後服用することにより喫食による血中のグルコースの濃度の増加を抑制することができる。

以下に、試験例、参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが本発明の範囲はこれらの限定されるものではない。

試験例

グリコシダーゼ阻害活性

基質としてマルトースおよびショ糖を用いた場合のα-グルコシダーゼ（酵母、タイプI、シグマ社製、米国）および豚の小腸の粘膜から調製したマルターゼおよびサツカラゼ〔ボルグストロム（B. Borgström）およびダールクイスト（A. Dahlqvist）によつてアクタ・ケミカ・スカンジ

ナビカ (Acta Chemica Scandinavica) 12巻, 1997~2006頁, 1958年に記載の方法に従って調製] に対する阻害活性は、0.02Mリン酸緩衝液 (pH6.8) で適当に希釈した酵素溶液0.25mlに試験すべき阻害物質の同緩衝溶液0.5mlおよび基質の 0.05Mマルトースあるいは0.05Mシヨ糖の同緩衝溶液0.25mlを加え、この混合物を37℃で10分間反応させ、グリコースB-テスト試薬 (ウドウ糖測定用グリコースオキシダーゼ試薬、和光純薬製, 日本) 3mlを加え、更に37℃で20分間加温し、反応液の505nmにおける吸光度を測定して算出する。

基質としてp-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシドを用いた場合の α -グルコシダーゼ (酵母, タイプI, シグマ社製, 米国) およびグルコアマラーゼ (クモノスカビ, シグマ社製, 米国) に対する阻害活性は α -グルコシダーゼを0.005mg/ml含有する0.02Mリン酸緩衝溶液 (pH 6.8) 0.25mlに阻害物質の同緩衝溶液0.5mlおよび0.01Mp-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシドの同緩衝溶液0.25mlを加えて37℃で15分間反応させた後、0.1M炭酸ナトリウム水溶液3mlを加えて反応を停止させ、反応液の400nmにおける吸光度を測定して算出する。50%阻害濃度は、3ないし5種の異なった濃度の阻害物質の試料について阻害率 (%) を求めて算出する。

第1表にバリオールアミンの各種 α -グリコシダーゼに対する50%阻害濃度 (IC_{50}) を示す。

第 1 表
バリオールアミンの α -
グルコシダーゼに対する
50%阻害濃度 (IC_{50})

酵素(給源)	基 質	IC_{50}
α -グルコシダーゼ(酵母)	0.01M p-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシド	1.1×10^3
α -グルコシダーゼ(酵母)	0.05Mマルトース	1.9×10^4
マルターゼ(豚、腸粘膜)	0.05Mマルトース	2.2×10^6
サツカラーゼ(豚、腸粘膜)	0.05Mシヨ糖	4.9×10^8

酵素(給源)	基 質	IC_{50}
グルコアマラーゼ(クモノスカビ属)	0.01M p-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシド	6.0×10^4

参考例 1

ベンジルオキシカルボニルバリエナミン
バリエナミン15gを水300mlに溶解し、酢酸エチル100mlを加えた後、氷冷下にベンジルオキシカルボニルクロリド25mlと炭酸水素ナトリウム12gを一度に加えて、室温で3時間攪拌する。反応液をpH6に調節後、水層を分取し、酢酸エチルで洗浄する。水層を減圧下に約150mlまで濃縮後、濃縮液を一夜冷蔵庫中に放置するとベンジルオキシカルボニルバリエナミンの結晶が得られる。収量16.4g

結晶母液をMCIゲルCHP-20P(三菱化成工業製(日本), 350ml)のカラムクロマトに付し、カラムを水洗後、水-80%メタノール水のグラジェントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥するとさらにベンジルオキシカルボニルバリエナミンの白色粉末が得られる。

収量3.5g

元素分析: $C_{15}H_{17}NO_2$

計算値(%): C, 58.24; H6.19; N, 4.53.

実験値(%): C, 58.38; H6.24; N, 4.54.

[α] $^{25}_D + 125.4^\circ$ (C=1, H₂O)

参考例 2

エトキシカルボニルバリエナミン

バリエナミン25gを水360mlとジオキサン180mlの混合液に溶解し、0°~5℃に冷却する。これにクロル炭酸エチル25gを加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下してpH7に調節しながら1時間同温度で攪拌する。反応液に2N-塩酸を加えてpH5.5に調節後、減圧濃縮する。残留物をアンバーライトCG-50(H型, ローム・アンド・ハース社製(米国), 1.5ℓ)のカラムクロマトに付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥するとエトキシカルボニルバリエナミンの白色粉末が得られる。

収量26.2g

元素分析: $C_{10}H_{17}NO_2$

計算値(%): C, 48.58; H6.93; N, 5.67.

実験値(%): C, 48.30; H6.87; N, 5.37.

15

〔 α 〕_D²⁰+123.9°(C=1, H₂O)

実施例 1

9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

5°~10°Cに冷却した水100mlに、ベンジルオキシカルボニルバリエナミン9.3gの水溶液200mlと臭素5.3gの水溶液250mlを、反応液の温度を5°~10°Cに保ちながら、同時に、約1時間で滴下する。反応液を同温度で更に1.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6に調節後、酢酸エチルで洗浄する。水層を減圧濃縮し、残留物をMCIゲルCHP-20Pのカラムクロマト（三菱化成工業製（日本）、600ml）に付し、水で溶出する。溶出画分を約50mlに減圧濃縮し、濃縮液を冷蔵庫中に放置すると9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンの結晶が得られる。

収量6.5g。

元素分析：C₈H₁₂NO₆Br·H₂O

計算値(%)：C, 30.39；H, 4.46；

N, 4.43；Br, 25.28。

実験値(%)：C, 30.30；H, 4.54；

N, 4.40；Br, 25.41。

〔 α 〕_D²⁰+41.5。(C=1, H₂O)IR ν_{max} cm⁻¹: 1700(—CO—)

実施例 2

9-クロロ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

塩素2.6gを水300mlに溶解し、0°~5°Cに冷却する。これにベンジルオキシカルボニルバリエナミン9.3gの水溶液250mlを滴下し、更に同温度で1.5時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH 6に調節後、酢酸エチルで洗浄する。水層を減圧濃縮後、残留物をMCIゲルCHP-20Pのカラムクロマト（三菱化成工業製（日本）、400ml）に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後凍結乾燥すると9-クロロ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンの白色粉末が得られる。

元素分析：C₈H₁₂NO₆Cl·1/2H₂O

16

計算値(%)：C, 36.58；H4.99；

N, 5.33；Cl, 13.50。

実験値(%)：C, 36.52；H5.14；

N, 5.25；Cl, 13.87。

5 〔 α 〕_D²⁰+43.1°(C=1, H₂O)IR ν_{max} cm⁻¹: 1700(—CO—)

実施例 3

9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

a エトキシカルボニルバリエナミン45.4gの水溶液20mlおよび臭素1.76gの水溶液50mlを5°~10°Cに冷却した水30mlに同温度に保ちながら同時に滴下する。反応液を更に1.5時間同温度で攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH5.4に調節し、減圧濃縮する。残留物をMCIゲルCHP-20Pのカラムクロマト（三菱化成工業製（日本）、250ml）に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後凍結乾燥すると9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンの白色粉末が得られる。

b メタノール50mlを5°~10°Cに冷却する。これにベンジルオキシカルボニルバリエナミン9.3gのメタノール50ml溶液と臭素5.3gのメタノール20ml溶液を同時に滴下する。反応液を更に同温度で1時間攪拌後、減圧濃縮する。

残留物にエタノール・酢酸エチル（1：5）400mlを加えて一夜冷蔵庫中に放置すると9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンの粗結晶（8.6g）が得られ、これを水より再結晶すると柱状晶8.1gが得られた。

実施例 4

6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン

a 9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン1.0gの水溶液50mlに、水素化ホウ素ナトリウム0.5gの水溶液20mlを室温で滴下し、更に2時間攪拌

17

する。反応液に酢酸を加えてpH 5に調節後、減圧濃縮する。残留物を活性炭のカラムクロマト(180ml)に付し、カラムを水洗後50%メタノール水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、残留物にメタノール-エタノール(1:10)を加えて冷蔵庫中に放置すると6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナンの結晶が得られる。収量560mg。

元素分析: $C_8H_{13}NO_5$

計算値(%): C, 43.83; H, 5.98; N, 6.39.

実験値(%): C, 43.81; H, 5.95; N, 6.55.

$[\alpha]_D^{25} + 36.4^\circ (C=1, H_2O)$

IR $\nu_{max}^{KBr, cm^{-1}}$: 1670(C=O).

NMR(D_2O) TMS(外部基準) δ 値: 2.07(1H, dd, $J=2$ および 15Hz), 3.45~4.1(6H).

mp 254~255°C (分解)

b 9-ブロモ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン2.0gを水100mlに溶解し、パラジウム黒400mgを加えて水素気流中8時間攪拌する。触媒をろ去、水洗後、ろ液と洗液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH 6に調節し、減圧濃縮する。残留物をMCIゲルCHP-20Pのカラムクロマト(三菱化成工業製(日本), 250ml)に付し、水で溶出する。溶出画分を活性炭のカラムクロマト(250ml)に付し、カラムを水洗後、水-メタノールのグラジエントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮し、残留物にメタノールを加えて一夜冷蔵庫中に放置すると6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕

18

ノナンの結晶が得られる。収量780mg。

実施例 5

1L(1S)-(1(OH), 2, 4, 5/1, 3)-5-アミノ-1-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントテロール

6, 7, 8-トリヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2-オキサー-4-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン4.0gを水200mlに溶解し、水酸化バリウム16gを加えた後、70~80°Cで4時間加熱下に攪拌する。反応液を室温に冷却後、炭酸ガスを30分間通じ、生じた炭酸バリウムの沈澱をろ去する。ろ液を減圧濃縮し、濃縮液をアンバーライトCG-50(NH_4 型, ローム・アンド・ハース社製(米国), 250ml)のカラムクロマトに付す。カラムを水洗後、0.1Nアンモニア水で溶出し、溶出画分を減圧濃縮する。残留物をダウエックス1×2(OH型, ダウケミカル社製(米国), 1.1ℓ)のカラムクロマトに付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥すると1L(1S)-(1(OH), 2, 4, 5/1, 3)-5-アミノ-1-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントテロールの白色粉末が得られる。収量3.3g

元素分析: $C_7H_{13}NO_5 \cdot H_2O$

計算値(%): C, 39.80; H, 8.11; N, 6.63.

実験値(%): C, 39.94; H, 8.08; N, 6.67.

$[\alpha]_D^{25} + 19.6^\circ (C=1, H_2O)$

NMR(D_2O) TMS(外部基準) δ 値: 1.80(1H, dd, $J=3.8$ および 15.5Hz), 2.07(1H, dd, $J=3$ および 15.5Hz), 3.4~3.6(1H), 3.55(1H, d, $J=10$ Hz), 3.63(2H), 3.72(1H, dd, $J=4.2$ および 10Hz), 3.99(1H, t, $J=10$ Hz).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.